

Абатуров А.Е.¹, Волосовец А.П.², Борисова Т.П.¹¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Антиоксидантная система респираторного тракта. Внутриклеточная антиоксидантная защита в респираторном тракте (часть 6)

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные о системе пероксиредоксинов в функционировании внутриклеточной антиоксидантной защиты в респираторном тракте. Представлены модели молекулярной структуры отдельных пероксиредоксинов. Подробно рассмотрены пероксиредоксинзависимые окислительно-восстановительные реакции, антиапоптотическое действие и другие физиологические эффекты системы пероксиредоксинов. Описаны модель молекулярной структуры и биологические функции антиоксидантного фактора с опосредованным действием (APRX-нуклеаза-1/Ref-1).

Ключевые слова: антиоксидантная система; респираторный тракт; внутриклеточная антиоксидантная защита; обзор

Введение

Избыточная продукция активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и азотсодержащих метаболитов (ААК) может привести к деструкции клеток и поражению ткани респираторного тракта. АКМ и ААК инактивируются функционально активными компонентами антиоксидантной системы респираторного тракта, одними из которых являются пероксиредоксины [1].

Пероксиредоксины

Семейство пероксиредоксинов

Пероксиредоксины (Prx, КФ 1.11.1.15), образующие суперсемейство Se-независимых пероксидаз, были открыты около 10 лет назад. Первоначально пероксиредоксин получил название «протеиновый покровитель» или «специализированный тиольный антиоксидант». В настоящее время создана база данных PREX (<http://www.csb.wfu.edu/prerx/>), которая содержит информацию о 3516 пероксире-

доксинах протеинах [6, 33]. Пероксиредоксины осуществляют ферментативную деградацию H_2O_2 , органических гидропероксидов (ROOH), пероксинитрита ($OONO^-$) [6]. Гены Prx характеризуются высоким уровнем экспрессии, на долю пероксиредоксинах протеинов приходится более 1 % клеточного протеома. На основании данных сравнительного кинетического анализа установлено, что при физиологических условиях внутриклеточные Prx выполняют восстановление практически 90 % митохондриальной H_2O_2 и почти 100 % цитоплазматической H_2O_2 , в связи с чем Prx определены как доминирующий компонент антиоксидантной системы в условиях низкого уровня концентрации перекиси водорода [37]. Пероксиредоксины не похожи ни на один антиоксидант, так как их молекула не содержит таких обычных окислительно-восстановительных активных центров, как ионы металлов, гем, флавин или селеноцистеин. Характерным признаком Prx является наличие цистеинового

остатка Cys₄₇ в N-терминальном регионе молекулы. В отличие от тиоредоксинов (Trx), имеющих активный двухцистеиновый каталитический центр и образующих при окислении внутримолекулярную дисульфидную связь, молекулы Prx не содержат таких участков, однако присутствующие в их структуре цистеиновые остатки способны образовывать межмолекулярные дисульфидные связи [3, 4, 35]. Пероксиредоксины являются гомодимерами, а в некоторых случаях они могут организовывать гомо-октамеры, гомодекамеры, гомододекамеры и более крупные молекулярные образования. Исключение составляет Prx₅, который является мономером [7, 11, 22].

Шесть изоформ Prx человека в зависимости от количества и положения цистеиновых остатков подразделяют на три структурно-функциональные

группы: 1) типичные двухцистеиновые (2-Cys) — Prx₁, Prx₂, Prx₃, Prx₄; 2) атипичные 2-Cys — Prx₅; 3) одноцистеиновые (1-Cys) — Prx₆ (рис. 1) [22]. В настоящее время данная классификация подвергается достаточно жесткой критике [37].

Молекула Prx содержит два домена: N-терминальный — пероксидазный, тиольная группа цистеинового остатка которого получила обозначение S_p; и C-терминальный — разрешающий домен, тиольная группа цистеинового остатка которого 2-Cys Prx получила обозначение S_r. Протеин Prx отличается пространственно консервативной компактной, шаровидной структурой. Третичная структура Prx состоит из семи β-нитей (β₁-β₇) и пяти α-спиралей (α₁-α₅), центральный β-слой формируется из пяти β-нитей (β₅-β₄-β₃-β₆-β₇) и с одной стороны покрыт β₁, β₂ и α₁, α₄, с другой — α₂, α₃ и α₅. Примерно у полови-

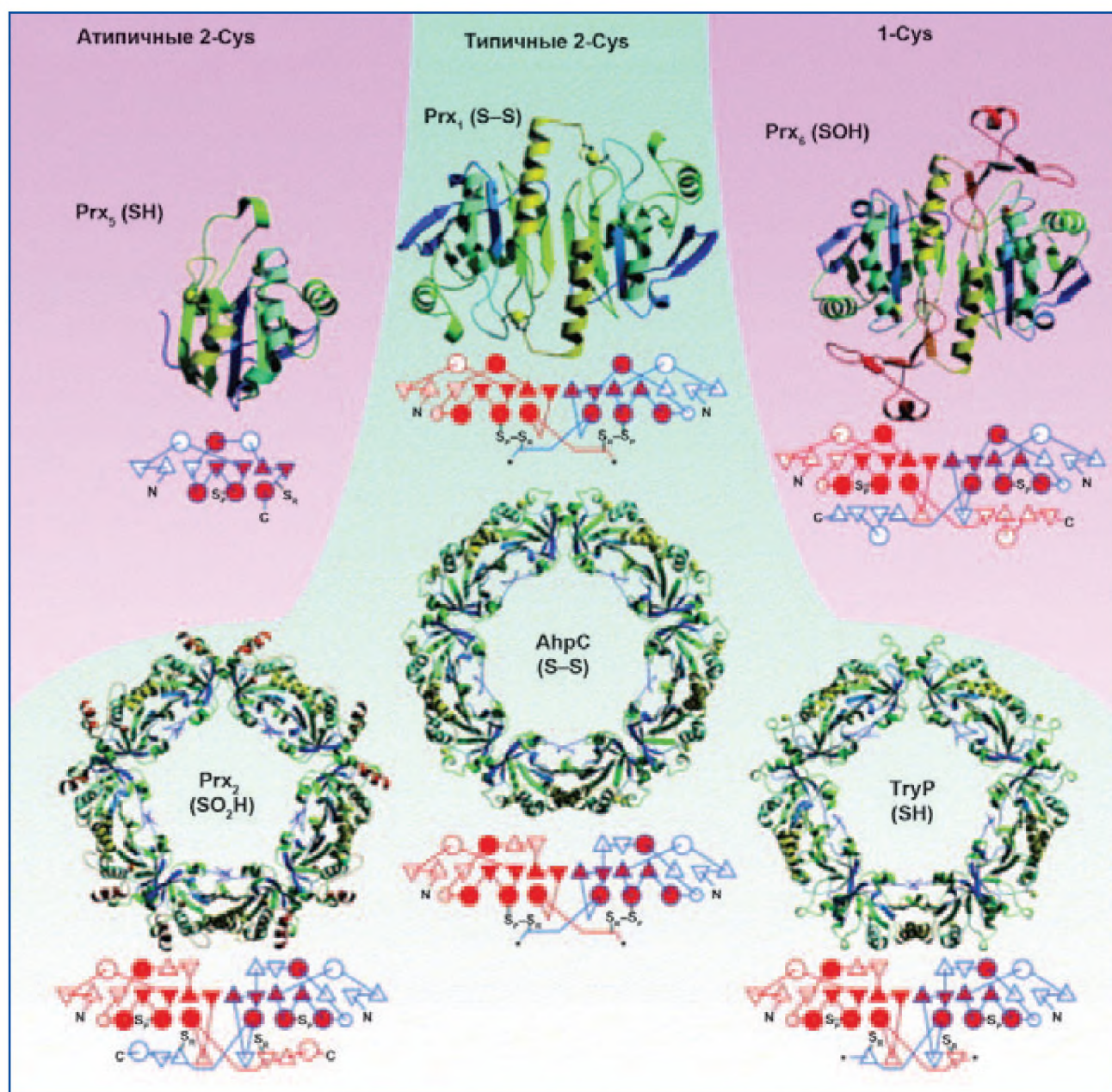


Рисунок 1. Семейство пероксиредоксинов [39]

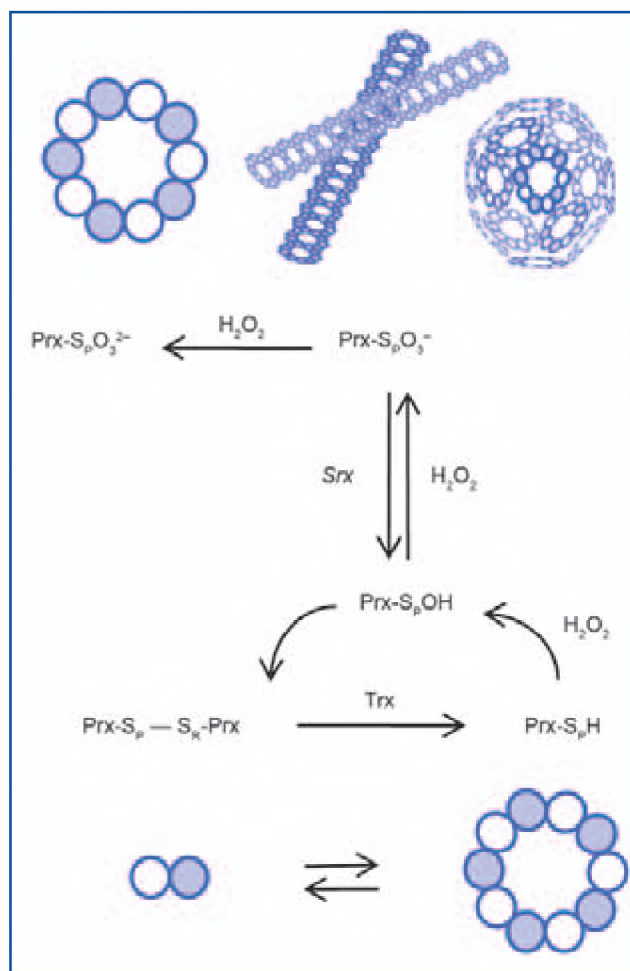


Рисунок 2. Каталитический цикл двухцистеиновых пероксиредоксина [20]

Примечания: каталитический цикл двухцистеиновых Prx состоит из трех основных этапов: 1) окисление, которое включает в себя нуклеофильную атаку тиольной группы S_p пероксидазного домена на перекисные субстраты; 2) разрешение, которое характеризуется атакой S_R на S_pOH и образованием дисульфидного мостика ($Prx-S_p-S_R-R$); 3) восстановление, в котором принимает участие Trx или тиоредоксинподобный белок (2R-SH). При невысоких концентрациях H_2O_2 окисляет эссенциальные цистеиновые остатки молекулы Prx с образованием кислотного остатка сульфеновой кислоты ($Cys-S_pOH$). Цистеинсульфеновая кислота взаимодействует с $Cys-S_R$ -остатком, формируя межмолекулярные дисульфидные связи, которые впоследствии восстанавливаются тиоредоксином. Во время этого процесса молекулы Prx организуют димерные и декамерные комплексы. Редуцированные декамерные формы являются наиболее активными по отношению к H_2O_2 . При повышении концентрации перекиси водорода Prx может реагировать со второй молекулой H_2O_2 с образованием цистеинсульфиновой кислоты ($CysS_pO_2^-$). Это стабилизирует декамерное состояние молекулы Prx и может привести к образованию высокомолекулярных (> 2000 кДа) нитчатых и сферических агрегатов. Механизм возникновения мультимолекулярных форм не изучен. В дальнейшем может произойти и окисление цистеинового остатка молекулы Prx до цистеинсульфоновой ($CysS_pO_3^{2-}$) кислоты. Редукция $Cys-S_pO_2^-$ происходит при помощи сульфидредоксина (Srx).

ны из известных структур Prx α_1 является 310-спиралью. В конформации FF (fully folded) S_p консервативного цистеинового остатка находится на первом витке α_2 -спирали. У всех молекул Prx за изломом α_2 -спирали следует еще один или два дополнительных витка. Активный сайт S_p находится на дне «кармана» в окружении трех консервативных остатков: Pro, Thr и Arg [39].

Типичные двухцистеиновые Prx (Prx₁, Prx₂, Prx₃, Prx₄) характеризуются наличием цистеиновых остатков, организующих два каталитических центра в N-терминальной (Cys^{47}) и C-терминальной областях (Cys^{170}). Молекула атипичного двухцистеинового Prx (Prx₅) кроме N-терминального консервативного цистеинового остатка содержит еще два цистеиновых остатка в положении 73 и 152, однако окружающие их последовательности не соответствуют структуре типичных 2-Cys Prx. Пероксиредоксины различных типов локализуются в различных внутриклеточных компартментах. Так, протеины Prx₁ и Prx₂ локализуются в цитоплазме; Prx₃ находится в митохондриях; Prx₄ — в цитоплазме, лизосомах и может секретироваться во внеклеточное пространство; Prx₅ локализуется в цитоплазме, митохондриях и микросомах, Prx₆ — в цитоплазме и эндоплазматическом ретикулуле [23, 29, 31, 34, 37].

В бронхиальных эпителиальных клетках, как правило, наблюдается высокий или умеренный уровень экспрессии Prx₁, Prx₃, Prx₅ и Prx₆; в альвеолярном эпителии присутствуют в основном Prx₅ и Prx₆, а в альвеолярных макрофагах — Prx₁ и Prx₆. Самый высокий уровень экспрессии в респираторном тракте отмечается у Prx₆, он выше, чем в любых других тканях человека. Считают, что вклад Prx₆ в

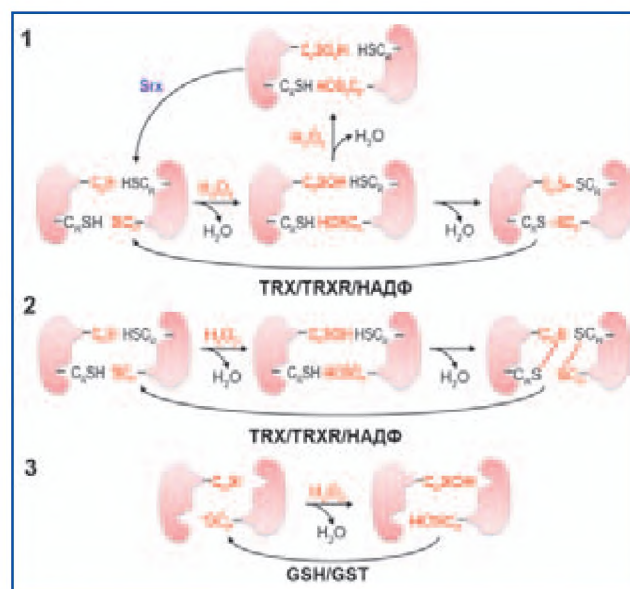


Рисунок 3. Особенности каталитических реакций Prx [29]

Примечания: 1) каталитические реакции типичных 2-Cys Prx; 2) каталитические реакции атипичных 2-Cys Prx; 3) каталитические реакции 1-Cys Prx.

результат функционирования системы антиоксидантной защиты верхних дыхательных путей млекопитающих составляет около 75 %. Аппликация Prx_6 при острых воспалительных процессах органов дыхания существенно сокращает время регенерации ткани [3, 19, 25].

Пероксиредоксинзависимые окислительно-восстановительные реакции

Несмотря на то что каталитическая активность Prx по отношению к H_2O_2 ниже, чем у глутатионпероксидазы и каталазы, Prx играют физиологически значимую роль в инактивации H_2O_2 . Считают, что при высоких концентрациях H_2O_2 , при которых Prx очень быстро окисляются, основную роль в инактивации H_2O_2 играет каталаза, а в условиях низких концентраций H_2O_2 — Prx . В качестве донора электронов Prx_1 – Prx_5 используют тиоредоксины, а Prx_6 — глутатион. Взаимодействие двухцистеиновых Prx с H_2O_2 приводит к образованию цистеинсульфеновой кислоты, которая в последующем участвует в формировании межпептидной дисульфидной связи. Образовавшийся дисульфид восстанавливается Tx (рис. 2) [20].

Взаимодействие мономерного Prx_6 с H_2O_2 сопровождается окислением активного Cys^{47} в цистеинсульфеновую кислоту, которая в дальнейшем восстанавливается до дисульфида за счет S-глутатионилирования при условии гетеродимеризации Prx_6 с глутатионтрансферазой P1-1. В восстановлении дисульфида участвует GSH. Также Prx_6 восстанавливает гидроперекиси фосфолипидов и обладает активностью фосфолипазы A_2 [3, 14, 31]. Особенности каталитических реакций Prx различных групп представлены на рис. 3.

В отличие от бактерий, у которых перекись водорода обычно быстро элиминируется, высшие многоклеточные организмы используют молекулы H_2O_2 в условиях среднего уровня ее концентрации в качестве внутриклеточных сигнальных элементов. Zachary A. Wood и соавт. [39] было высказано предположение о том, что во внутриклеточной регуляции АКМ 2-Cys пероксиредоксины играют ключевую роль шлюзов, которые удерживают концентрацию АКМ на низком «досигнальном» уровне. Повышение содержания АКМ выше потенциальной инактивирующей возможности локального пула Prx превращает АКМ в «ощущаемый» внутриклеточный сигнал, который достигает кислород-сенситивных целевых протеинов.

Другие физиологические эффекты системы пероксиредоксинов

Многообразная физиологическая роль Prx была продемонстрирована исследованиями на экспериментальных животных с нокаутом генов отдельных пероксиредоксинов. Так, у мышей с нокаутом гена *PRDX1* наблюдается развитие гемолитической анемии; с нокаутом гена *PRDX2* — анемии, которая сопровождалась укорочением продолжительности

жизни; с нокаутом гена *PRDX6* отмечается высокий уровень окисления протеинов, выраженное поражение легких, почек и печени [3].

Пероксиредоксины оказывают регулирующее действие на клеточную пролиферацию, препятствуют развитию апоптоза, регулируют процесс воспаления.

Пероксиредоксины Prx_1 , Prx_2 оказывают антиапоптотическое действие. Prx_1 , взаимодействуя с Tx , непосредственно ингибирует H_2O_2 -индуцированную активацию двух апоптотических сигнальных регуляторов — ASK1 и p66Shc. В условиях физиологических концентраций H_2O_2 протеины Tx и Prx_1 удерживают молекулы ASK1 и p66Shc в неактивном состоянии за счет организации с ними гетеродимеров. При повышении внутриклеточной концентрации H_2O_2 происходит окисление протеина Prx_1 , что обуславливает его отъединение от ASK1 и p66Shc. В дальнейшем киназа JNK фосфорилирует Ser^{36} протеина p66Shc, что приводит к его тетрамеризации и перемещению в митохондрии, обуславливая усиление генерации АКМ. Prx_2 ингибирует активацию ASK1 [16].

Установлено, что Prx_1 , Prx_6 модулируют LPS-индуцированный воспалительный процесс. Prx_1 может активировать TLR4-ассоциированные молекулярные пути возбуждения и стимулировать MyD88-зависимым способом продукцию TNF- α и IL-6 макрофагами и дендритными клетками [27]. Ядерно расположенный Prx_1 активирует транскрипцию факторов NF- κB , AP-1 [15, 24]. Макрофаги, лишенные гена *Prx*, на возбуждающий стимул LPS реагируют повышением продукции не провоспалительных цитокинов, а IL-10, что, по всей вероятности, связано с активацией фактора транскрипции STAT3 [30, 36]. Установлено, что TGF- β , ИЛ-1 β и онкостатин M индуцируют секрецию Prx_1 . Протеин Prx_1 , попадая в экстрацеллюлярное пространство, может связываться с TLR4 и индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов [16]. В то же время было продемонстрировано, что Prx_1 ингибирует Th2-ассоциированное воспаление респираторного тракта и достоверно снижает уровень гиперреактивности бронхиального дерева. Также продемонстрирована способность Prx_1 ингибировать аллерген-специфическую пролиферацию Т-клеток, по всей вероятности, снижая эффективность работы иммунологических синапсов [26].

У экспериментальных мышей с нокаутом гена *Prx6* LPS-индуцированное воспаление сопровождается значительно выраженным поражением ткани легкого [36]. Полагают, что протеин Prx_6 играет центральную роль в восстановлении пероксидов в альвеолоцитах II типа и других эпителиальных клетках респираторного тракта. Кроме того, Prx_6 в органах дыхания эмулирует функционирование глутатионпероксидазы и ингибирует экспрессию ICAM-1/CD54 и VCAM-1, которые рекрутируют макрофаги в очаг поражения [12]. С другой стороны, Prx_6 участвует в активации НАДФН-

оксидазы-2 (NOX2) человеческих нейтрофилов, облегчая сборку NOX2-комплекса, который генерирует супероксид анион-радикал. По всей вероятности, данное действие Prx₆ представляет собой один из механизмов защиты респираторного тракта от инфекционных агентов [28]. Человеческие бронхиальные эпителиальные клетки (BEAS2B) с нокаутом гена Prx₆ также продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1 β) в достоверно сниженных объемах. Данные клетки высокорезистентны к апоптозу, индуцированному TNF- α , и высокочувствительны к апоптозу, индуцированному АКМ [10]. Prx₆ играет важную роль в деградации легочного сурфактанта и синтезе дипальмитоилфосфатидилхолина [5].

Повышенная экспрессия Prx₅ во время воспалительного процесса респираторного тракта, вызванного бактериальными инфекционными агентами, индуцирует активный хемотаксис лейкоцитов [21].

Антиоксидантный фактор с опосредованным действием APEX-нуклеаза-1/Ref-1

APEX-нуклеаза-1 (APEX1/Ref-1) млекопитающих — основная апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза-1, ортолог X кишечной палочки — является многофункциональным протеином, который участвует в репарации ДНК, регуляции активности транскрипции генов, контроле над окислительно-восстановительным состоянием клетки. APEX1/Ref-1 инициализирует удаление апуриновых/апиримидиновых сайтов. В связи с высокой частотой возникновения апуриновых/апиримидиновых сайтов (примерно 10 000 сайтов в сутки) механизм их репарации носит глобальный характер [2].

Протеин APEX1/Ref-1 (молекулярная масса около 37 кДа) кодируется геном, который находится на 14-й хромосоме и состоит из четырех интронов и пяти экзонов. Молекула APEX1/Ref-1 состоит из глобулярного плотно упакованного нуклеазного домена и гибкого N-терминального региона. С-терминальный домен ответствен за взаимодействие с ДНК и обеспечивает эндонуклеазную активность. N-терминальный домен отвечает за окислительно-восстановительную функцию протеина APEX1/Ref-1, не зависящую от репаративных функций этого фермента. Основную роль в проявлении этой активности играет цистеиновый аминокислотный остаток 65 в восстановленной форме. В окисленной форме Cys⁶⁵ предположительно образует дисульфидный мостик с Cys⁹³. Молекула APEX1/Ref-1 представляет собой четырехслойную α , β -сэндвич-структуру, характерную для нуклеаз. APEX1/Ref-1 локализуется преимущественно в ядре или в цитоплазме клетки [2, 13, 17, 18].

APEX1/Ref-1 была идентифицирована как протеин, который в ядре клетки поддерживает окислительно-восстановительный баланс, инду-

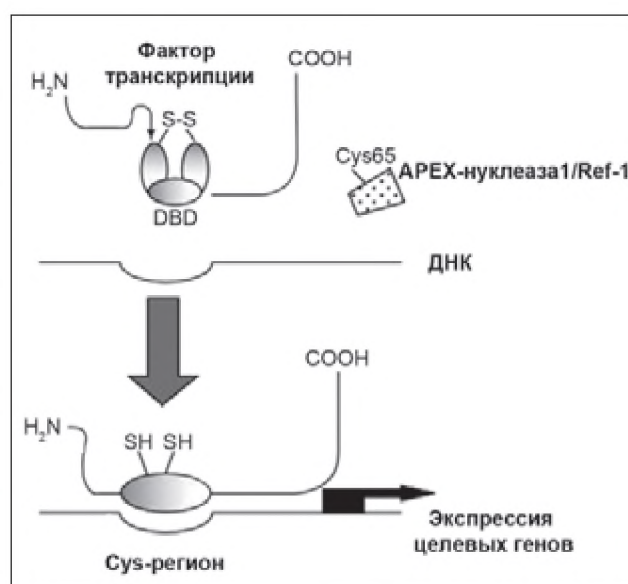


Рисунок 4. Механизм действия APEX1/Ref-1, активирующий факторы транскрипции [38]

Примечание: DBD — домен, связывающийся с ДНК.

цируя ДНК-связывающую активность убиквитинных (AP-1, NF- κ B, Egr-1, HIF-1 α , семейства ATF/CREB, p53) и тканеспецифичных (PEBP-2, Pax-5, Pax-8, TTF-1) транскрипционных факторов. Данный эффект обусловлен восстановлением цистеиновых остатков молекул факторов транскрипции (рис. 4) [17, 38].

Как правило, в тиолопосредованных окислительно-восстановительных реакциях сульфгидрильная группа одного цистеинового остатка редокс-фактора выступает в качестве нуклеофильного агента, который взаимодействует с другим протеином — белком-мишенью — и образует смешанные дисульфиды, т.е. комплекс, в котором окислительно-восстановительный фактор соединен с белком-мишенью дисульфидной связью. Смешанные дисульфиды в последующем взаимодействуют с другим цистеиновым остатком окислительно-восстановительного фактора, что приводит к образованию дисульфидных связей в самой молекуле окислительно-восстановительного фактора. Данная реакция приводит к восстановлению белка-мишени и окислению редокс-фактора. В процессе редукции дисульфидных связей протеинов факторов транскрипции аминокислотный остаток Cys⁶⁵ молекулы APEX1/Ref-1 выступает в роли нуклеофила, а аминокислотный остаток Cys⁹³ — разрешающего цистеинового остатка [17].

Способность взаимодействовать и модулировать активность многочисленных факторов транскрипции объясняет полифункциональность APEX1/Ref-1 (рис. 5) [8, 38].

Однако длительное повышение экспрессии APEX1/Ref-1 ассоциировано с агрессивной пролиферацией, высокой активностью ангиогенеза,



Рисунок 5. Биологические функции APEX1/Ref-1 [38]

повышенной резистентностью к действию лекарственных средств, плохим прогнозом заболевания и низким уровнем пятилетней выживаемости у больных с онкологическими заболеваниями. Так, высокий уровень экспрессии APEX1/Ref-1 наблюдается у больных с раком молочной железы, яичников, саркомами (остеосаркомами, рабдомиосаркомами), множественными миеломами [17, 40].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

- Абатуров А.Е. Антиоксидантная система респираторного тракта. Антиоксидантные эффекторы в надэпителиальном и экстраклеточном пространстве (часть I) / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, А.Е. Худяков // *Здоровье ребенка*. — 2016. — № 3 (71). — С. 161-171.
- Дырхеева Н.С. Полифункциональная апуриновая/апиридиновая эндонуклеаза 1 человека: роль дополнительных функций / Н.С. Дырхеева, С.Н. Ходырева, О.И. Лаврик // *Молекулярная биология*. — 2007. — Т. 41, № 3. — С. 450-466.
- Калинина Е.В. Участие тио-, перокси- и глутаредоксинов в клеточных редоксзависимых процессах / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, А.Н. Сапкин // *Успехи биологической химии*. — 2008. — Т. 48. — С. 319-331.
- Пероксиредоксины — новое семейство антиоксидантных белков / Т.М. Шуваева, В.И. Новоселов, Е.Е. Фесенко, В.М. Лункин // *Биоорганическая химия*. — 2009. — Т. 35, № 5. — С. 581-596.
- Altered lung phospholipid metabolism in mice with targeted deletion of lysosomal-type phospholipase A2 / A.B. Fisher, C. Dodia, S.I. Feinstein, Y.S. Ho // *J. Lipid. Res.* — 2005. — Vol. 46, № 6. — P. 1248-1256. DOI: 10.1194/jlr.M400499-JLR200.
- Analysis of the peroxiredoxin family: using active-site structure and sequence information for global classification and residue analysis / K.J. Nelson, S.T. Knutson, L. Soito et al. // *Proteins*. — 2011. — Vol. 79, № 3. — P. 947-964. doi: 10.1002/prot.22936. Epub 2010 Dec 22.
- Barranco-Medina S. The oligomeric conformation of peroxiredoxins links redox state to function / S. Barranco-Medina, J.J. Lázaro, K.J. Dietz // *FEBS Lett.* — 2009. — Vol. 583, № 12. — P. 1809-1816. doi: 10.1016/j.febslet.2009.05.029. Epub 2009 May 22.
- Bhakat K.K. Transcriptional regulatory functions of mammalian AP-endonuclease (APE1/Ref-1), an essential multifunctional protein / K.K. Bhakat, A.K. Mantha, S. Mitra // *Antioxid. Redox Signal.* — 2009. — Vol. 11, № 3. doi: 10.1089/ARS.2008.2198.
- Busso C.S. Posttranslational modification of mammalian AP endonuclease (APE1) / C.S. Busso, M.W. Lake, T. Izumi // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2010. — Vol. 67, № 21. — P. 3609-3620. doi: 10.1007/s00018-010-0487-3. Epub 2010 Aug 14.
- Characterization of the endoribonuclease active site of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 / W.C. Kim, B.R. Berquist, M. Chohanm et al. // *J. Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 411, № 5. — P. 960-971. doi: 10.1016/j.jmb.2011.06.050. Epub 2011 Jul 6.
- Crystal structure of reduced and of oxidized peroxiredoxin IV enzyme reveals a stable oxidized decamer and a non-disulfide-bonded intermediate in the catalytic cycle / Z. Cao, T.J. Tavender, A.W. Roszak et al. // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, № 49. — P. 42257-42266. doi: 10.1074/jbc.M111.298810. Epub 2011 Oct 12.
- Environmentally persistent free radicals induce airway hyperresponsiveness in neonatal rat lungs / S. Balakrishna, J. Saravia, P. Thevenot et al. // *Part. Fibre Toxicol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 11. doi: 10.1186/1743-8977-8-11.
- Evolution of the redox function in mammalian apurinic/apyrimidinic endonuclease / M.M. Georgiadis, M. Luo, R.K. Gaur et al. // *Mutat. Res.* — 2008. — Vol. 643, № 1-2. — P. 54-63. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.04.008. Epub 2008 May 18.
- Hall A. Typical 2-Cys peroxiredoxins—structures, mechanisms and functions / A. Hall, P.A. Karplus, L.B. Poole // *FEBS J.* — 2009. — Vol. 276, № 9. — P. 2469-2477. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.06985.x. Epub 2009 Mar 24.
- Hansen J.M. Nuclear and cytoplasmic peroxiredoxin-1 differentially regulate NF-kappaB activities / J.M. Hansen, S. Moriarty-Craige, D.P. Jones // *Free Radic. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 43, № 2. — P. 282-288. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.029.
- Ishii T. Novel roles of peroxiredoxins in inflammation, cancer and innate immunity / T. Ishii, E. Warabi, T. Yanagawa // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2012. — Vol. 50, № 2. — P. 91-105. doi: 10.3164/jcfn.11-109. Epub 2012 Feb 18.
- Kelley M.R. APE1/Ref-1 role in redox signaling: translational applications of targeting the redox function of the DNA repair/redox protein APE1/Ref-1 / M.R. Kelley, M.M. Georgiadis, M.L. Fishel // *Curr. Mol. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 5, № 1. — P. 36-53. PMID: PMC3319314.
- Kim S.Y. Phospholipase A(2) of peroxiredoxin 6 has a critical role in tumor necrosis factor-induced apoptosis / S.Y. Kim, E. Chun, K.Y. Lee // *Cell. Death Differ.* — 2011. — Vol. 18, № 10. — P. 1573-1583. doi: 10.1038/cdd.2011.21. Epub 2011 Mar 18.
- Knoops B., Goemaere J., Van der Eecken V., Declercq J.P. Peroxiredoxin 5: structure, mechanism, and function of the mammalian atypical 2-Cys peroxiredoxin // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 817-829. doi: 10.1089/ars.2010.3584. Epub 2011 Apr 20.
- Lowther W.T. Reduction of cysteine sulfinic acid in eukaryotic, typical 2-Cys peroxiredoxins by sulfiredoxin / W.T. Lowther, A.C. Haynes // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — Vol. 15, № 1. — P. 99-109. doi: 10.1089/ars.2010.3564. Epub 2010 Dec 17.
- Migrating leukocytes are the source of peroxiredoxin V during inflammation in the airways / R.I. Kruttilina, A.V. Kropotov, C. Leutenegger, V.B. Serikov // *J. Inflamm. (Lond.)*. — 2006. — Vol. 3. — P. 13. DOI: 10.1186/1476-9255-3-13.
- Neumann C.A. Peroxiredoxin 1 and its role in cell signaling / C.A. Neumann, J. Cao, Y. Manevich // *Cell. Cycle*. — 2009. — Vol. 8, № 24. — P. 4072-4078. DOI: 10.4161/cc.8.24.10242.
- Peroxiredoxin, a novel family of peroxidases / S.G. Rhee, S.W. Kang, T.S. Chang et al. // *IUBMB Life*. — 2001. — Vol. 52, № 1-2. — P. 35-41. doi: 10.1080/15216540252774748.
- Peroxiredoxin 1 interacts with androgen receptor and enhances its transactivation / S.Y. Park, X. Yu, C. Ip et al. // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67, № 19. — P. 9294-9303. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0651.
- Peroxiredoxins in the lung with emphasis on peroxiredoxin VI / B. Schremmer, Y. Manevich, S.I. Feinstein, A.B. Fisher // *Subcell. Biochem.* — 2007. — Vol. 44. — P. 317-344. PMID: 18084901.
- Peroxiredoxin I is a negative regulator of Th2-dominant allergic asthma / K. Inoue, H. Takano, E. Koike et al. // *Int. Immunopharmacol.* — 2009. — Vol. 9, № 11. — P. 1281-1288. doi: 10.1016/j.intimp.2009.07.010. Epub 2009 Aug 5.

27. Peroxiredoxin 1 stimulates secretion of proinflammatory cytokines by binding to TLR4 / J.R. Riddell, X.Y. Wang, H. Minderman, S.O. Gollnick // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, № 2. — P. 1022-1030. doi: 10.4049/jimmunol.0901945. Epub 2009 Dec 16.
28. Peroxiredoxin 6 phosphorylation and subsequent phospholipase A2 activity are required for agonist-mediated activation of NADPH oxidase in mouse pulmonary microvascular endothelium and alveolar macrophages / S. Chatterjee, S.I. Feinstein, C. Dodia et al. // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, № 13. — P. 11696-11706. doi: 10.1074/jbc.M110.206623. Epub 2011 Jan 24.
29. Peroxiredoxin functions as a peroxidase and a regulator and sensor of local peroxides / S.G. Rhee, H.A. Woo, I.S. Kil, S.H. Bae // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, № 7. — P. 4403-4410. doi: 10.1074/jbc.R111.283432. Epub 2011 Dec 6.
30. Peroxiredoxin-1, a possible target in modulating inflammatory cytokine production in macrophage like cell line RAW264.7 / Y. Tae Lim, D. Sup Song, T. Joon Won et al. // *Microbiol. Immunol.* — 2012. — Vol. 56, № 6. — P. 411-419. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00453.x.
31. Poole L.B. The catalytic mechanism of peroxiredoxins / Flohé L., Harris J.R., editors // *Peroxiredoxin Systems*. — NY: Springer, 2007. — P. 61-81.
32. Poole L.B. Overview of peroxiredoxins in oxidant defense and redox regulation / L.B. Poole, A. Hall, K.J. Nelson // *Curr. Protoc. Toxicol.* — 2011. — Chapter 7. — Unit 7.9. doi: 10.1002/0471140856.tx0709s49.
33. PREX: PeroxiRedoxin classification indEX, a database of subfamily assignments across the diverse peroxiredoxin family / L. Soito, C. Williamson, S.T. Knutson et al. // *Nucleic Acids Res.* — 2011. — Vol. 39(Database issue). — P. D332- D337. doi: 10.1093/nar/gkq1060. Epub 2010 Oct 29.
34. Rhee S.G. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling / S.G. Rhee, H.Z. Chae, K. Kim // *Free Radic. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 38, № 12. — P. 1543-1552. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.026.
35. Rhee S.G., Woo H.A. Multiple functions of peroxiredoxins: peroxidases, sensors and regulators of the intracellular messenger H₂O₂, and protein chaperones / S.G. Rhee, H.A. Woo // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 781-794. doi: 10.1089/ars.2010.3393. Epub 2011 Mar 31.
36. Roles of peroxiredoxin 6 in the regulation of oxidative stress to lipopolysaccharide-induced acute lung injury / D. Yang, C.X. Bai, X. Wang et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* — 2011. — Vol. 34, № 9. — P. 679-683. PMID: 22177494.
37. Structure-based insights into the catalytic power and conformational dexterity of peroxiredoxins / A. Hall, K. Nelson, L.B. Poole, P.A. Karplus // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 795-815. doi: 10.1089/ars.2010.3624. Epub 2011 Apr 20.
38. The many functions of APE1/Ref-1: not only a DNA repair enzyme / G. Tell, F. Quadrioglio, C. Tiribelli, M.R. Kelley // *Antioxid. Redox Signal.* — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 601-620. doi: 10.1089/ars.2008.2194.
39. Wood L.G. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma / L.G. Wood, P.G. Gibson, M.L. Garg // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 177-186. PMID: 12570126.
40. Zhang Y. Anticancer clinical utility of the apurinic/apyrimidinic endonuclease/redox factor-1 (APE/Ref-1) / Y. Zhang, J. Wang // *Chin. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 29, № 3. — P. 333-339. PMID: 20193121.

Получено 10.03.2017 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Антиоксидантна система респіраторного тракту. Внутрішньоклітинний антиоксидантний захист в респіраторному тракті (частина 6)

Резюме. В огляді літератури викладені сучасні дані щодо системи пероксиредоксинів у функціонуванні внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту в респіраторному тракті. Надані моделі молекулярної структури окремих пероксиредоксинів. Детально розглянуті пероксиредоксинзалежні окислювально-відновні реакції, антиапоптотична дія та інші фізіологічні ефекти

системи пероксиредоксинів. Описані модель молекулярної структури і біологічні функції антиоксидантного фактору з опосередкованою дією (APEX-нуклеаза-1/Ref-1).

Ключові слова: антиоксидантна система; респіраторний тракт; внутрішньоклітинний антиоксидантний захист; огляд

A.E. Abatur'ov¹, A.P. Volosovets², T.P. Borysova¹¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The antioxidant system of the respiratory tract. The intracellular antioxidant protection in the respiratory tract (part 6)

Abstract. The literature review presents the current data about peroxiredoxin system in the functioning of the intracellular antioxidant protection in the respiratory tract. We present a model of the molecular structure of certain peroxiredoxins. The peroxiredoxin-dependent oxidation reactions, antiapoptotic action and other physiological effects of

peroxiredoxins system are considered in detail. Model of the molecular structure and biological function of the antioxidant factors with an indirect effect (APEX nuclease 1/Ref-1) are described.

Keywords: antioxidant system; respiratory tract; intracellular antioxidant protection; review